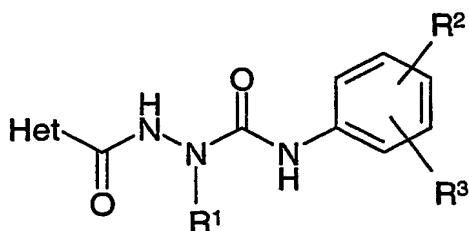


AROYLSEMICARBAZIDDERIVATE GEGEN THROMBOEMBOLISCHE ERKRANKUNGEN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

Het einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch Hal substituiert ist,

R¹ A, das ein-, zwei- oder dreimal durch S(O)_mA, Ph, NH₂, NHA, NA₂, OH, OA, PO(OA)₂, Ethynyl, Vinyl oder O(CH₂)_nPh substituiert sein kann,

R² H, Hal oder A,

R³ 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,

A H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen,

Ph Phenyl,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

m 0, 1 oder 2,

bedeuten,

5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

15 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

25

30 Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclylamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 35 96/40679 beschrieben.

Regioisomere Verbindungen der erfindungsgemäßen Derivate sind in der DE 10040783.8 beschrieben (Verbindungen der Formel 7 in Syntheschema 1).

5 Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, 10 Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von 15 Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

20 Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, *94*, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin 25 gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

30 Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo- 35 Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J.

Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, *63*, 220-223 beschrieben.

5 Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, *71*, 314-319 erfolgen.

10 Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

15 Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, *84*, 73-81 beschrieben.

20

25 Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

30 Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, *273*, 12089-12094 beschrieben.

35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

5 Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

10 K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;
E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);
15 B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);
M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur
20 Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle
25 Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller
30 Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie
35 (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

5 Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden
10 weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich
15 Arthritis, sowie Diabetes.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-
20 47).

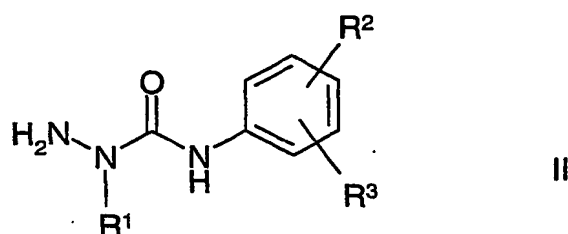
Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem
25 "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

30 Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.
35

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-9 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der Formel II



worin

R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III



worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell

abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

Het die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der

Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

5

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

10

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

15

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

20

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

25

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

30

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R, R¹, R², R³ die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

35

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear), verzweigt oder cyclisch, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-

Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl oder Cyclopropylmethyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

5 A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Trifluormethyl.

10 Cyclisches Alkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

15 Het bedeutet, unabhängig von der Substitution durch Hal, z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-
20 Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt
30 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Het bedeutet besonders bevorzugt ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Benzofuranyl, Benzo[b]thienyl, Thiazolyl oder Oxazolyl.

5 R^1 bedeutet vorzugsweise Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das durch $S(O)_m A$, z.B. SO_2CH_3 , durch NH_2 , NHA, z.B. $NHCH_3$, durch NA_2 , z.B. $N(CH_3)_2$, durch OH, OA, z.B. OCH_3 , durch $PO(OA)_2$, z.B. $PO(OCH_3)_2$, durch Ethynyl, Phenyl, Vinyl oder $O(CH_2)_n Ph$ substituiert sein kann.

10 R^1 bedeutet besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das durch Ethynyl, Phenyl, OH oder OA substituiert sein kann.

15 R^2 bedeutet vorzugsweise z.B. H, Methyl oder F.

20 R^3 bedeutet vorzugsweise 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl oder 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl.

25 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

30 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ie ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I
35 angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

- in Ia R^1 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen, das durch Ethynyl, Phenyl, OA, OH oder OA substituiert sein kann, bedeutet;
- 5 in Ib R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl oder 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, bedeutet;
- 10
- 15 in Ic R^2 H, Methyl oder F bedeutet;
- in Id Het ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Benzofuranyl, Benzo[b]thienyl, Thiazolyl oder Oxazolyl, bedeutet;
- 20
- in Ie Het ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Benzofuranyl, Benzo[b]thienyl, Thiazolyl oder Oxazolyl, R^1 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen, das durch Ethynyl, Phenyl, OA, OH oder OA substituiert sein kann, R^2 H, Hal oder A, R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl oder 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, bedeutet;
- 25
- 30
- 35

5 A H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-
 10 C-Atomen,
 Ph Phenyl,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
 m 0, 1 oder 2,
 bedeuten;

10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)
20 beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

25 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

30 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt. Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines
35 anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin

oder Chinolin kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

5

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Wasser; Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasser, Salze stoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Iso, Salze propanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

10

15

20

25

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

30

In den Verbindungen der Formel III bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

35

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken

wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

Aktivierter Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

5

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

30

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

35

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in
5 racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann,
10 kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

15 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure,
20 Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere
25 Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/
30 Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem
35 festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gege-

benenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

5 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

10 Diese Zubereitungen können in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht
15 reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen An-
20 wendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch
25 lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-,
30 Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

35 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt,

Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

5 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körperge-
10 wicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit,
15 Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

20 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
25 Verhältnissen,
und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittels.

30 Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren
35 Mischungen in allen Verhältnissen,

und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittels gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

5 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen,
10 myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

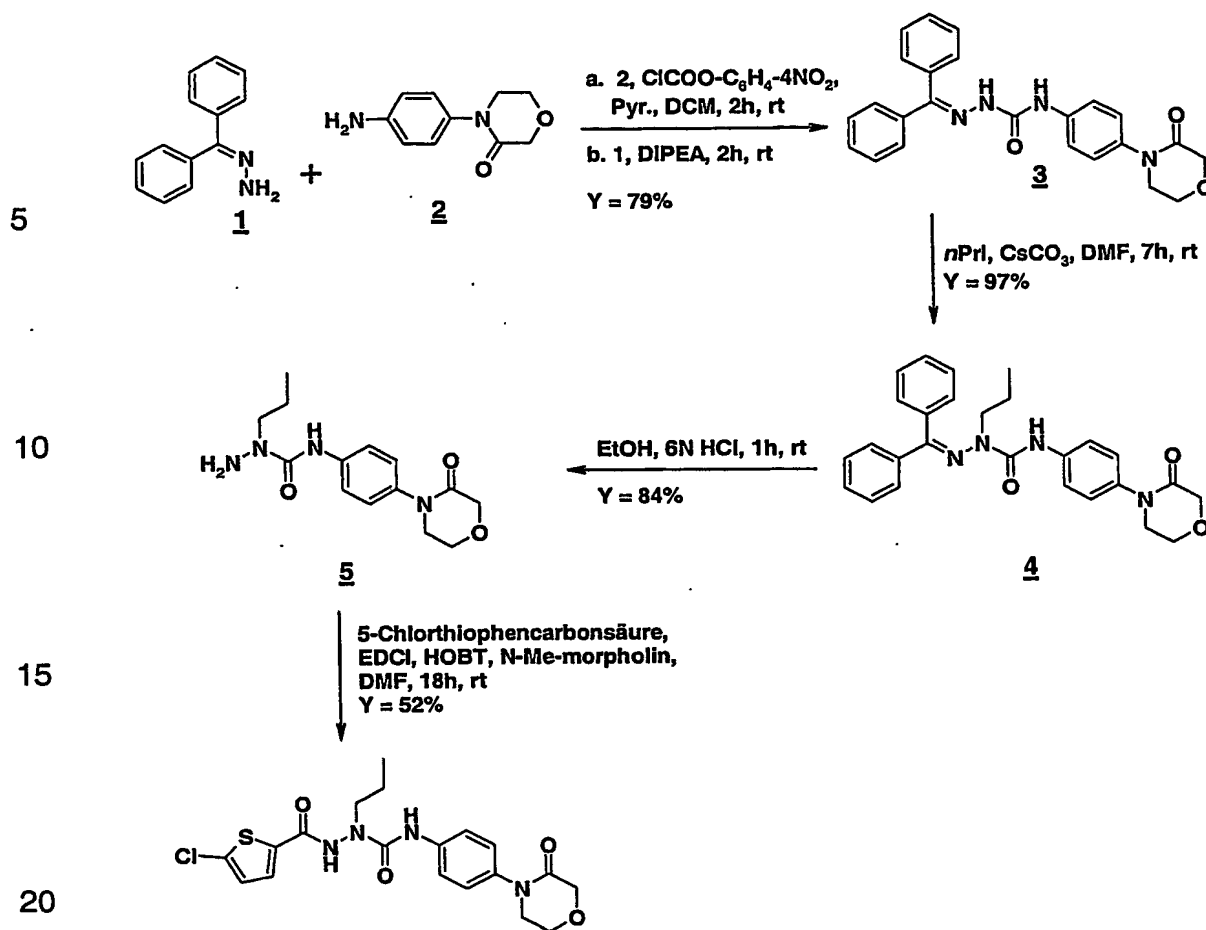
15 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit
20 Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

25 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$
ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

30 Beispiel 1

Die Herstellung von 1-(5-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-propyl-semicarbazid erfolgt analog nachstehendem Schema:

35



1. Eine Mischung aus 2,0 g (10,4 mmol) 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on 2, 2,1 g (10,4 mmol) 4-Nitro-phenyl-chloroformiat, 0,84 mL (10,4 mmol) Pyridin in 50 mL Dichlormethan wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Diese Mischung wird nacheinander mit 2,04 g (10,4 mmol) Benzophenonhydrazon 1 und 5,3 mL (31,2 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Die Suspension wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Ethylacetat verdünnt und mit 0,5 N Natriumhydroxidlösung gewaschen. Danach wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält so 3,94 g (79%) 1-Diphenylmethylen-4-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-semicarbazid 3 als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 241-243°; MS-EI (M^+) = 414 (8%), 165 (100%).
2. Eine Suspension von 1,0 g (2,4 mmol) Semicarbazid 3 und 0,98 g (3,0 mmol) Cäsiumcarbonat in 30 mL Acetonitril wird 0,5 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Diese Mischung wird versetzt mit 0,29 mL (3,0 mmol) 1-Iodpropan und für weitere 7 Stunden gerührt. Nach Versetzen mit 150 mL eiskaltem Wasser setzt sich ein Niederschlag ab, der wie üblich aufgearbeitet wird. So erhält man 1,07 g (97%) 1-Diphenylmethylen-4-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-2-propylsemicarbazid 4 als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 75-77°; MS-EI (M^+) = 456 (2%), 180 (100%).

3. Eine Lösung von 0,5 g (1,1 mmol) Propylsemicarbazid 4 in 20 mL Ethanol wird mit 5,0 mL 37%ige Hydrogenchloridlösung versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen der Reaktionslösung mit 30 mL Wasser wird wie üblich aufgearbeitet. So erhält man 0,27 g (84%) 4-[4-(3-Oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-2-propylsemicarbazid 5 als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 127-129°; MS-EI (M^+) = 318 (6%), 218 (100%).

4. 100,0 mg (0,342 mmol) Semicarbazid 5, 55,6 mg (0,342 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure, 66,2 mg (0,342 mmol) N-(3-Dimethylamino-propyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid und 36,2 mg (0,342 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol werden in 10 mL DMF gelöst und bei RT mit 38,0 μ L (0,342 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt. Nach 18 h rühren bei RT wird auf 75 mL Eiswasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. So erhält man 77,0 mg (51,5%) 1-(5-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-propyl-semicarbazid ("A1") als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 101-102°; MS-ESI ($M+H^+$) = 437.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

1-(5-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(prop-2-ynyl)-semicarbazid ("A2"),
1-(3-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-benzyl-semicarbazid ("A3"),
1-(5-Brom-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-benzyl-semicarbazid,

- 1-(3-Chlor-benzo[b]thienyl-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-benzyl-semicarbazid,
1-(5-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-benzyl-semicarbazid,
5 1-(5-Brom-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(2-methoxy-ethyl)-semicarbazid,
1-(3-Chlor-benzo[b]thienyl-2-ylcarbonyl)-4-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(2-methoxy-ethyl)-semicarbazid,
10 1-(3-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(2-methoxy-ethyl)-semicarbazid,
1-(5-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(2-methoxy-ethyl)-semicarbazid,
15 1-(3-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[4-(2-oxo-1*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-2-cyclopropylmethyl-semicarbazid,
1-(3-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[4-(2-oxo-1*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-2-cyclopropylmethyl-semicarbazid,
20 1-(3-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-cyclopropylmethyl-semicarbazid,
1-(5-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(2-methoxy-ethyl)-semicarbazid,
25 1-(5-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-cyclopropylmethyl-semicarbazid,
1-(5-Brom-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-cyclopropylmethyl-semicarbazid.

30

35

Pharmakologische Daten

Affinität zu Rezeptoren

Tabelle 1

5

Verbindung Nr.	FXa-IC ₅₀ [nM]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [nM]
"A1"	390.0	830.0
"A2"	570.0	1000.0
"A3"	87.0	180.0

10

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt,
10 unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein,
25 füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

35

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

5

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

10

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

15

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

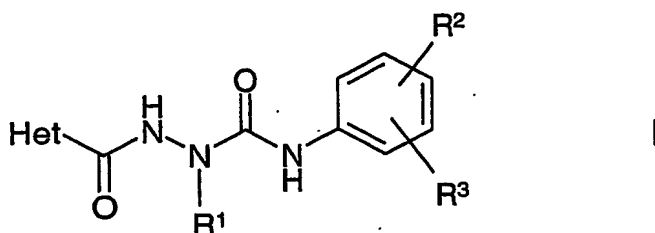
25

30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

Het einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch Hal substituiert ist,

R¹ A, das ein-, zwei- oder dreimal durch S(O)_mA, Ph, NH₂, NHA, NA₂, OH, OA, PO(OA)₂, Ethynyl, Vinyl oder O(CH₂)_nPh substituiert sein kann,

R² H, Hal oder A,

R³ 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,

A H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen,

Ph Phenyl,

Hal F, Cl, Br oder I,
n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
m 0, 1 oder 2,

bedeuten,

5

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R^1 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen, das durch Ethynyl, Phenyl, OA, OH oder OA substituiert sein kann, bedeutet,

15

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl oder 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl,

25

bedeutet,

30

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin

R^2 H, Methyl oder F bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin

10

Het ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Benzofuranyl, Benzo[b]thienyl, Thiazolyl oder Oxazolyl,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin

20

Het ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Benzofuranyl, Benzo[b]thienyl, Thiazolyl oder Oxazolyl,

R¹ Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen, das durch Ethynyl, Phenyl, OA, OH oder OA substituiert sein kann,

25

R² H, Hal oder A,

R³ 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl oder 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl,

30

A H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen,

35

Ph Phenyl,

Hal F, Cl, Br oder I,
n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
m 0, 1 oder 2,

bedeuten,

5

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

7. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

1-(5-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-propyl-semicarbazid,

15

1-(5-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(prop-2-ynyl)-semicarbazid,

1-(3-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-benzyl-semicarbazid,

20

1-(5-Brom-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-benzyl-semicarbazid,

1-(3-Chlor-benzo[b]thienyl-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-benzyl-semicarbazid,

25

1-(5-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-benzyl-semicarbazid,

1-(5-Brom-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(2-methoxy-ethyl)-semicarbazid,

30

1-(3-Chlor-benzo[b]thienyl-2-ylcarbonyl)-4-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(2-methoxy-ethyl)-semicarbazid,

1-(3-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(2-methoxy-ethyl)-semicarbazid,

35

1-(5-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(2-methoxy-ethyl)-semicarbazid,

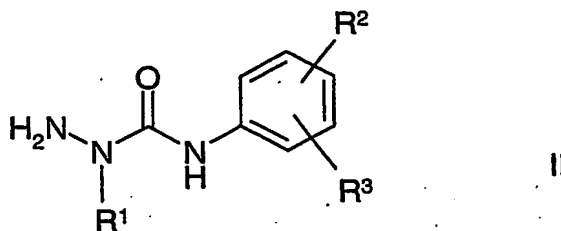
1-(3-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[4-(2-oxo-1H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-2-cyclopropylmethyl-semicarbazid,

1-(3-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[4-(2-oxo-1*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-
2-cyclopropylmethyl-semicarbazid,
1-(3-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-
phenyl]-2-cyclopropylmethyl-semicarbazid,
1-(5-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-
phenyl]-2-(2-methoxy-ethyl)-semicarbazid,
1-(5-Chlor-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-
phenyl]-2-cyclopropylmethyl-semicarbazid,
1-(5-Brom-thien-2-ylcarbonyl)-4-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-
yl)-phenyl]-2-cyclopropylmethyl-semicarbazid,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den
Ansprüchen 1-7 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate,
Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß
man

a) eine Verbindung der Formel II



worin

R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III

Het-CO-L

III

wörin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

5

Het die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

10

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

15

9. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 7 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.

20

10. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 7 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.

25

11. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I
nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre
pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereo-
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

30

12. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre
pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereo-
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

35

13. Verwendung von Verbindungen gemäß der Ansprüche 1 bis 7
und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Salze und Solvate
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen,

myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.

5

14. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

10

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.

15

15. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/005088A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D413/12 C07D409/12 A61K31/5377 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 100 40 783 A (MERCK PATENT GMBH) 7 March 2002 (2002-03-07) cited in the application page 3, line 51 - line 54; claim 1	1-15
A	WO 02/06269 A (MERCK PATENT GMBH ; DORSCH DIETER (DE); GLEITZ JOHANNES (DE); JURASZYK) 24 January 2002 (2002-01-24) claim 1; examples 1-10	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 July 2004

Date of mailing of the international search report

28/07/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/005088

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10040783	A	07-03-2002	DE 10040783 A1	07-03-2002
			AU 8211301 A	04-03-2002
			BR 0113344 A	15-07-2003
			CA 2415838 A1	28-02-2002
			CN 1469860 T	21-01-2004
			CZ 20030414 A3	13-08-2003
			WO 0216315 A1	28-02-2002
			EP 1311476 A1	21-05-2003
			HU 0303694 A2	01-03-2004
			NO 20030796 A	20-02-2003
			US 2004034072 A1	19-02-2004
WO 0206269	A	24-01-2002	DE 10035144 A1	31-01-2002
			CA 2415964 A1	17-01-2003
			WO 0206269 A1	24-01-2002
			EP 1301506 A1	16-04-2003
			US 2003176465 A1	18-09-2003

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D413/12 C07D409/12 A61K31/5377 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 100 40 783 A (MERCK PATENT GMBH) 7. März 2002 (2002-03-07) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 51 - Zeile 54; Anspruch 1 -----	1-15
A	WO 02/06269 A (MERCK PATENT GMBH ; DORSCH DIETER (DE); GLEITZ JOHANNES (DE); JURASZYK) 24. Januar 2002 (2002-01-24) Anspruch 1; Beispiele 1-10 -----	1-15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Juli 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28/07/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seelmann, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/005088

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 10040783	A	07-03-2002	DE	10040783 A1	07-03-2002
			AU	8211301 A	04-03-2002
			BR	0113344 A	15-07-2003
			CA	2415838 A1	28-02-2002
			CN	1469860 T	21-01-2004
			CZ	20030414 A3	13-08-2003
			WO	0216315 A1	28-02-2002
			EP	1311476 A1	21-05-2003
			HU	0303694 A2	01-03-2004
			NO	20030796 A	20-02-2003
			US	2004034072 A1	19-02-2004
WO 0206269	A	24-01-2002	DE	10035144 A1	31-01-2002
			CA	2415964 A1	17-01-2003
			WO	0206269 A1	24-01-2002
			EP	1301506 A1	16-04-2003
			US	2003176465 A1	18-09-2003